

氏 名	山 下 千 鶴
学 位 の 種 類	博士(医学)
学 位 記 番 号	乙 第 525 号
学位授与の日付	平成28年10月11日
学 位 論 文 題 名	Clinical Effects of a Longer Duration of Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Direct Hemoperfusion Therapy for Severe Sepsis and Septic Shock 「重症敗血症/敗血症性ショックに対するPMX-DHP長時間施行の臨床的効果」 Therapeutic Apheresis and Dialysis 19(4): 316-323. 2015. 8
指 導 教 授	西 田 修
論文審査委員	主査 教授 湯 澤 由紀夫 副査 教授 白 木 良 一 教授 吉 田 俊 治

論文内容の要旨

【緒言】

重症敗血症/敗血症性ショックは、抗菌薬投与や外科的手術などの根治治療にも関わらず多臓器不全へ陥ることが多い予後不良の病態である。PMX-DHPは1994年にエンドトキシンの吸着を目的に本邦で開発され、敗血症性ショックに広く用いられている治療法である。開発時の牛血清を用いた閉鎖系の実験により、施行時間は2時間が標準とされたが、2時間の施行が最適かどうかは検証されていない。

【目的】

重症敗血症/敗血症性ショックに対しPMX-DHPを2時間より長く施行した際に、更なる臨床効果を得られるかどうかを検討する。

【対象】

1997年～2003年の間に、前任地の市立宇和島病院ICUにおいて、敗血症性ショックに対してPMX-DHPを施行した症例のうち、2時間より長く施行した37例を対象とした。

【方法】

対象患者の情報をカルテより後方視的に収集した。28日後転帰で生存群と死亡群に分類し、患者背景、微生物学的データ、循環動態の指標として、平均血圧及びCAIP(=カテコラミンインデックス[dopamine + dobutamine + 100×(adrenaline + noradrenaline)](μg/kg/min)/平均動脈圧)を検討した。CAIPは平均動脈圧を1上昇するのに必要なカテコラミン量を意味する。また、肺酸素化能の評価として、PMX-DHP開始時に敗血症性acute respiratory distress syndrome(ARDS)を合併している患者を対象として、PaO<sub>2</sub>/F<sub>1</sub>O<sub>2</sub> ratio

(P/F ratio)を検討した。さらに、安全性の指標として血小板値及び血清カリウム値を用いた。

【結果】

症例は、生存群25例、死亡群12例、生存率67.6%、APACHE II score 28.2±8.1。PMX-DHP施行時間は、1本あたり15.8±7.9時間で、全例安全に施行可能であった。平均血圧及びCAIPは、生存群ではPMX-DHP開始時～終了24時間後にかけて有意に改善し、そのうち、2時間後～終了時にも有意な改善がみられた。また、ARDS合併症例におけるP/F ratioの推移も、生存群ではPMX-DHP開始時～終了24時間後にかけて有意に改善し、そのうち2時間後～終了時に有意な改善を認めた。一方、死亡群においては、平均血圧、CAIP、P/F ratioともに改善は認められなかった。

【考察】

本検討により、重症敗血症/敗血症性ショックにおいて、PMX-DHPは2時間以降も安全に循環動態及び肺酸素化能改善効果を発揮し続ける可能性が示唆された。ただし、感染巣根治可能例は生存群に有意に多く、感染巣根治ができなければPMX-DHPを長時間継続しても効果は期待できない。しかし、PMX-DHP長時間施行によりショックからの離脱は2時間施行の約3倍になり、APACHE II から算出された予測救命率34%の約2倍の高い救命率が得られたことから、長時間施行は救命率向上に寄与する可能性がある。

本検討の制限として、症例数が少なく、後方視的な単施設観察研究である。また、自施設の2時間施行の比較検討群がないため、PMX-DHP長時間施行の真の有効性の評価は困難である。さらに、抗凝固薬の作用が臨床効果に影響している可能性がある。今後、2時間施行群との比較検討や大規模な前向き試験が必要である。

【結語】

重症敗血症/敗血症性ショックにおいて、PMX-DHPは2時間を越えても安全に施行可能である。施行時間の延長により、更なる循環動態改善及び肺酸素化能改善が期待できる可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

重症敗血症/敗血症ショックは、高率に多臓器不全に移行する予後不良の病態であり、エンドトキシン吸着を目的にPMX-DHP治療が日本で開発され、広く用いられている。標準的治療時間は2時間とされているが、2時間以上の長時間のPMX-DHP治療に関する有用性の検討はなされていない。筆者は、2時間以上PMX-DHP を施行した37症例を対象にその安全性と生命予後を含めた有効性について検討した。本論文は、2時間の施行が標準とされているPMX-DHPが、2時間以降も安全に循環動態及び肺酸素化能改善効果を発揮し続けられる可能性を示した初めての論文である。

審査委員会では、臨床研究の背景・研究デザイン・解析方法及び結果について審査し、適正に臨床研究が遂行されたことを確認した。本研究は、PMX-DHPの適応拡大につながる臨床上重要な研究であり、学位論文に値するものと認められた。